



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 892.552

Classif. Internat. :

C07D/A61K

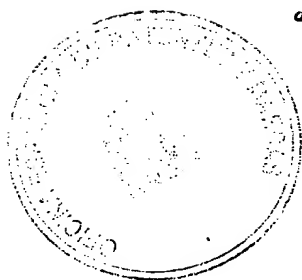
Mis en lecture le :

20-09-1982

Le Ministre des Affaires Économiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention ;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle ;**Vu le procès-verbal dressé le 18 mars 1982 à 15 h. 10*

au Service de la Propriété industrielle;



ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : USV PHARMACEUTICAL CORPORATION,
1 Scarsdale Road, Tuckahoe, New York, (Etats-Unis d'Amérique)
repr. par le Bureau Gevers S.A. à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Nouveaux amido-aminoacides, compositions pharmaceutiques les contenant et procédé de préparation de ces amido-aminoacides,

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet déposée aux Etats-Unis d'Amérique le 19 mars 1981 ,
n° 245.407 au nom de J.T. Suh , J.N. Barton et J.R. Regan
dont elle est l'ayant cause.

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeure joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 20 septembre 1982

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur

L. SALPÊTEUR

EL 3.8 6 26 61.39 US

BEST AVAILABLE COPY

002552

MEMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION


formée par

USV PHARMACEUTICAL CORPORATION

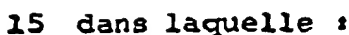
pour:

"Nouveaux amido-aminoacides, compositions pharmaceutiques
les contenant et procédé de préparation de ces amido-
aminoacides"

Priorité d'une demande de brevet aux Etats-Unis d'Amérique
déposée le 19 mars 1981, sous le N° 245.407 au nom de
John T. Suh, Jeffrey N. Barton et John R. Regan.



L'invention concerne des composés nouveaux ayant une activité pharmacologique précieuse. En particulier, elle
5 concerne des composés ayant une activité antihypertensive et une activité inhibitrice de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et répondant à la structure :



R_1 et R_7 représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou phényl-alkyle inférieur,

R_2, R_3, R_4, R_5 et R_6 représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, alcényle, alcynyle, aryle,

20 aryle-cycloalkyle condensé, aralkyle, cycloalkyle ou hétérocyclique et peuvent être semblables ou différents,

chacun des R_g représente un groupe alkyle, alcényle, alcynyle, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, hydroxyle, alcoxyle, mercapto, alkylmercapto, hydroxyalkyle, mercapto-
25 alkyle, un atome d'halogène, un groupe halogénoalkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, sulfonamide, méthylènedioxy ou trifluorométhyle, les groupes R_g pouvant être semblables ou différents lorsqu'il y en a plus d'un,

30 \underline{m} est un nombre entier de 0 à 2 et $\underline{m'}$ un nombre entier de 1 à 3, sous cette réserve que lorsque m est 0, m' est 2 ou 3 et que lorsque m est autre que 0, m' est 1 ou 2,

✓

n est un nombre entier de 0 à 4.

L'invention concerne aussi les sels de ces composés, spécialement les sels formés avec des acides et bases pharmaceutiquement acceptables.

5 Les groupes alkyle présents tels quels ou inclus dans des groupes aralkyle, alcoxyle, aminoalkyle, thioalkyle, halogénoalkyle et hydroxyalkyle sont de préférence des groupes alkyle inférieurs contenant 1 à 6 atomes de carbone et peuvent être ramifiés ou à chaîne droite.

10 Les groupes alcényle et alcynyle contiennent 2 à 6 atomes de carbone et peuvent être ramifiés ou à chaîne droite.

15 Les groupes alkyle, alcényle et alcynyle peuvent porter des substituants tels que des groupes hydroxyle, alcoxyle, des halogènes, des groupes amino, alkylamino, mercapto et alkylmercapto.

20 Les groupes cycloalkyle contiennent 3 à 7 atomes de carbone. Ils comprennent les groupes cycloalkyl-alkyle et les groupes cycloalkyle peuvent porter des substituants tels que des groupes alkyle, des halogènes, des groupes halogénoalkyle, hydroxyle, hydroxyalkyle, alcoxyle, amine, aminoalkyle, alkylamine, trifluorométhyle et nitro.

25 Les groupes aryle peuvent contenir 6 à 10 atomes de carbone et comprennent les groupes phényle et les groupes α -naphtyle et β -naphtyle. Les groupes aryle peuvent contenir des substituants tels que des groupes alkyle, hydroxyle, alcoxyle, hydroxyalkyle, mercapto, alkylmercapto, mercaptoalkyle, des halogènes, des groupes halogénoalkyle, amino, alkylamino, aminoalkyle, nitro, 30 méthylènedioxy, trifluorométhyle, uréido et guanidino.

35 Les groupes aryle-cycloalkyle condensés comprennent des noyaux phényle condensés avec des noyaux cycloalkyle contenant de 3 à 7 atomes de carbone. Ils comprennent aussi des groupes aryle-cycloalkylalkyle condensés.

Le groupe hétérocyclique peut être saturé,

✓

partiellement saturé ou insaturé et comprend des groupes tels que pyridine, pipéridine, morpholine, pyrrole, pyrrolidine, thiomorpholine, quinoléine, isoquinoléine, tétrahydroquinoléine, thiazolidine, thiazoline, thiazole, 5 imidazolidine, imidazoline, imidazole, thiophène, tétrahydrothiophène, furyle, tétrahydrofurane et similaires. Ces groupes hétérocycliques peuvent aussi porter des substituants, comme ceux que l'on a indiqués pour les groupes aryle ci-dessus. Le groupe hétérocyclique comprend 10 aussi les groupes hétérocyclique-alkyle inférieur.

Les halogènes comprennent le fluor, le chlore, le brome et l'iode.

De préférence, le groupe $-COOR_7$ est rattaché à un carbone adjacent à l'azote du système cyclique.

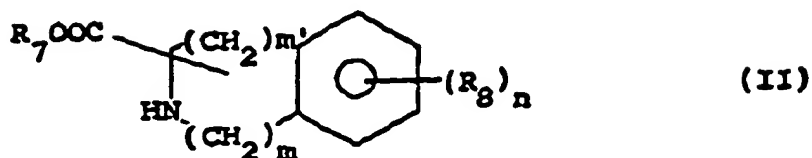
15 Les sels d'addition d'acide appropriés comprennent des sels minéraux tels que le chlorhydrate, le phosphate et le sulfate, des carboxylates organiques tels que l'acétate, le malate, le maléate, le fumarate, le succinate, le citrate, le lactate, le benzoate, l'hydroxybenzoate, 20 l'aminobenzoate, le nicotinate et similaires, et des acides sulfoniques et phosphoniques organiques comme l'acide toluènesulfonique.

Des sels de base appropriés comprennent les sels alcalins et alcalino-terreux comme ceux de lithium, de 25 sodium, de potassium, de magnésium et de calcium, les sels de fer ainsi que les sels d'ammonium et d'ammonium quaternaire.

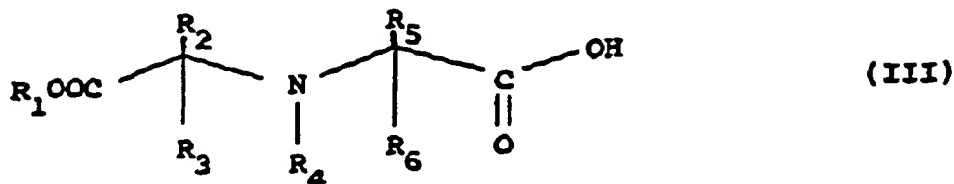
Il est entendu que les composés de l'invention peuvent contenir un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques 30 et que les divers mélanges racémiques aussi bien que les composés individuels optiquement actifs sont considérés comme rentrant dans le cadre de l'invention.

On peut préparer les composés de l'invention par une réaction de formation d'amide entre un composé aminé 35 de formule

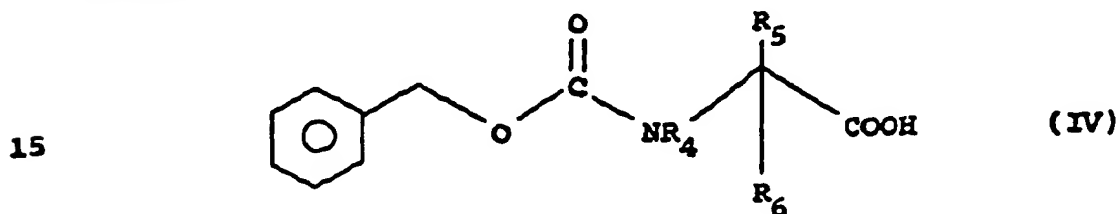
h



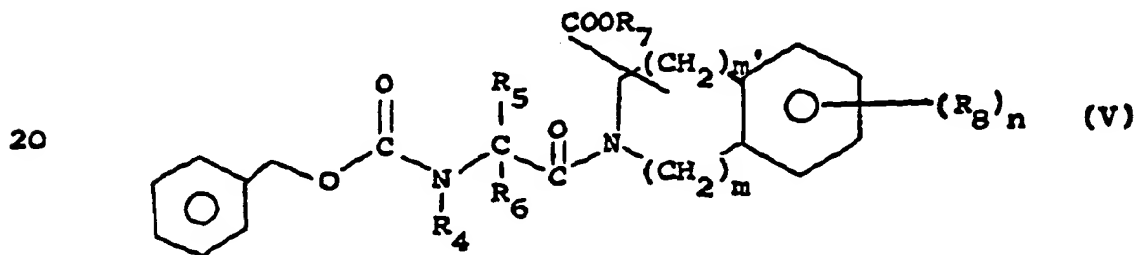
et un dérivé acylant de l'acide de formule :



Où encore, on peut facilement préparer les composés dans lesquels R_3 et R_4 sont des atomes d'hydrogène en traitant un composé de formule II par un composé de formule :

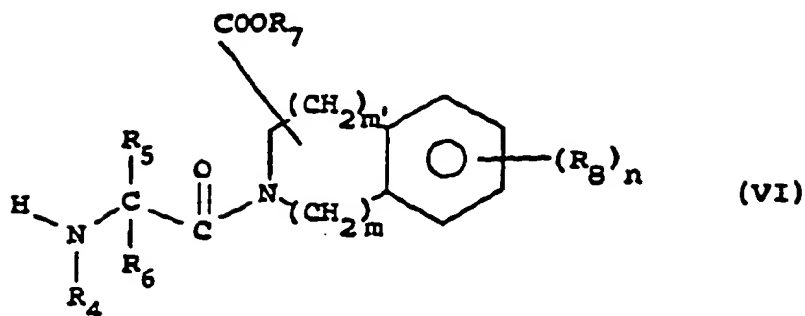


dans des conditions de formation d'amide pour obtenir un composé de structure :



en séparant le groupe carbobenzyloxyle pour obtenir une amine libre de structure :

5

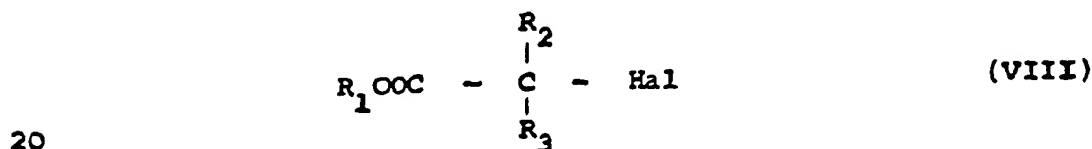


et en faisant réagir l'amine sur un α -cétoacide ou ester
10 de formule :



et en réduisant l'imine obtenue pour obtenir un composé
de formule I dans lequel R_3 et R_4 sont des atomes
15 d'hydrogène.

On peut aussi faire réagir des composés de formule
VII sur un α -halogénoacide ou ester de formule :



20

pour obtenir des composés de formule I dans lesquels R_3
et R_4 peuvent être H ou l'un quelconque des substituants
indiqués dans la définition de R_3 et R_4 .

Dans la succession de réactions ci-dessus, R_1 à R_8 ,
25 m , m' et n répondent à la définition donnée plus haut
et "Hal" est un halogène.

De préférence, R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 et R_8 sont des
atomes d'hydrogène, R_2 est un groupe alkyle inférieur ou
phényle-alkyle inférieur et R_6 un groupe alkyle inférieur.

30 Les conditions de formation d'amide ici mentionnées
comportent l'utilisation de dérivés connus des acides
décrits, par exemple les halogénures d'acyle, anhydrides,
anhydrides mixtes, esters d'alkyle inférieur, carbodiimides,
carbonyldiimidazoles et similaires. On conduit les

✓

- réactions dans des solvants organiques tels que l'acétonitrile, le tétrahydrofurane, le dioxane, l'acide acétique, le chlorure de méthylène, le chlorure d'éthylène et des solvants similaires. La réaction de formation d'amide
- 5 se produit à la température ambiante ou à température élevée. L'utilisation d'une température élevée est une commodité, en ce sens qu'elle permet des temps de réaction un peu plus courts. On peut utiliser des températures variant de 0°C jusqu'à la température de reflux du système
- 10 de réaction. Il est commode aussi de conduire la réaction de formation d'amide en présence d'une base telle que les amines organiques tertiaires, par exemple la triméthylamine, la pyridine, les picolines et similaires, particulièrement lorsqu'un halogénure d'hydrogène se
- 15 forme par la réaction de formation d'amide, par exemple entre un halogénure d'acyle et un composé aminé. Bien entendu, dans ces réactions où il se forme un halogénure d'hydrogène, on peut aussi utiliser tous les accepteurs d'halogénure d'hydrogène communément utilisés.
- 20 Dans la condensation d'un dérivé d' α -halogénoacide de formule VIII, on peut utiliser des conditions de réaction, des solvants et des accepteurs d'halogénure d'hydrogène similaires à ceux que l'on utilise pour la formation d'amide.
- 25 Divers substituants portés par les nouveaux composés, par exemple ceux de la définition de R_g , peuvent être présents dans les composés de départ ou ajoutés après la formation des amides par les procédés connus de réactions de substitution ou de conversion. Ainsi, on peut ajouter
- 30 le groupe nitro au produit final par nitration du noyau aromatique et convertir le groupe nitro en d'autres groupes tels que des groupes amino par réduction, et des halogènes par diazotation du groupe amino et remplacement du groupe diazo. On peut appliquer d'autres réactions à
- 35 l'amide formée. On peut alkyler des groupes amino pour
- d

former des groupes monoalkylamine et dialkylamine, on peut alkyler des groupes mercapto et hydroxyle pour former des éthers correspondants. Ainsi, on peut utiliser des réactions de substitution ou de remaniement pour obtenir
 5 divers substituants dans toute la molécule des produits finaux. Bien entendu, les groupes réactifs, lorsqu'ils sont présents, doivent être protégés par des groupes de blocage appropriés pendant toutes les réactions susdites, particulièrement les réactions de condensation servant à
 10 former les groupements amide.

On peut former les sels d'acide et de base des composés nouveaux selon l'invention en utilisant des procédés classiques. Souvent, on les forme in situ pendant la préparation des amido-aminoacides selon l'invention.

15 Les présents composés existent évidemment sous des formes stéréoisomères et les produits obtenus peuvent donc être des mélanges d'isomères que l'on peut dédoubler. Ou encore, en choisissant des isomères déterminés comme composés de départ, on peut obtenir le stéréoisomère
 20 préféré. Par conséquent, on prépare de préférence par la voie stéréospécifique les formes préférentielles dans lesquelles chaque centre asymétrique (centre de chiralité) a une configuration S au lieu de tenter le dédoublement de mélanges d'isomères. Les composés dans lesquels la
 25 configuration S existe à tous les centres asymétriques sont les plus actifs ; ceux dans lesquels existe la configuration R ont une moindre activité et ceux où existent les deux configurations R et S ont une activité intermédiaire.

30 L'invention est illustrée, en outre, par les exemples suivants.



EXEMPLE 1A. 2-(N-benzyloxycarbonyl-L-alanyl)-L-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylate de méthyle

A une suspension de 10,0 g (43,9 mmol) de chlorhydrate
5 de L-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylate de
méthyle et 10,4 g (46,6 mmol) de carbobenzyloxy-L-alanine
dans 150 ml d'acétonitrile sec, on ajoute 4,4 g (43,6 mmol)
de triéthylamine. On ajoute alors goutte à goutte, en
agitant, une solution de 9,2 g (44,6 mmol) de N,N-dicyclo-
10 hexylcarbodiimide dans 5 ml d'acétonitrile sec. On agite
pendant une nuit la bouillie obtenue, à la température
ambiante, on la filtre et on la concentre sous vide. On
redissout le résidu dans de l'éther, on le lave
successivement avec HCl 1N, avec NaHCO₃ saturé et avec
15 de la saumure, on sèche sur MgSO₄, on filtre et on
concentre pour obtenir 18,3 g (105 %) d'amide brute que
l'on utilise sans autre purification.

B. Acide 2-(N-benzyloxycarbonyl-L-alanyl)-L-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique

20 On dissout 8,0 g de l'ester d'amide brut obtenu selon
A dans 25 ml de NaOH/CH₃OH 1N. On y ajoute 5 ml d'eau. On
agite la solution obtenue pendant une nuit à la température
ambiante, puis on la verse dans 150 ml d'eau et on l'extrait
par l'éther. On acidifie alors la couche aqueuse et on
25 l'extrait par CH₂Cl₂. On sèche les extraits sur MgSO₄
et on les concentre sous un vide de trompe à eau pour
obtenir 5,5 g de produit. Après concentration prolongée
sous un vide de pompe à huile, on obtient une mousse
fragile.

30 C. Bromhydrate d'acide 2-L-alanyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique

A une solution de 4,8 g (12,5 mmol) d'acide carboben-
zyloxycarboxylique brut dans 7 ml d'acide acétique, on
ajoute 5 ml de HBr saturé dans de l'acide acétique. On
35 agite la solution à la température ambiante jusqu'à ce que
tout dégagement de gaz ait cessé (1 à 1,5 heure). On fait

passer un lent courant d'air à travers la solution pour éliminer l'excès de HBr, puis on ajoute 25 ml d'éther pour précipiter le produit. On lave le solide avec deux autres portions d'éther, puis on le sèche sous vide pour
5 obtenir 2,2 g de solide jaune pâle, à point de fusion de 180°C.


D. Acide N-(1-carboxy-3-phénylpropyl)-alanyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique

A une solution de 1,3 g (6,63 mmol) d'acide benzyl-
10 pyruvique hydraté dans 5 ml de NaHCO_3 saturé, on ajoute 0,307 g (0,93 mmol) d'acide alanyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique, puis 0,238 g (3,79 mmol) de cyano-hydruroborate de sodium. On agite la solution pendant une nuit à la température ambiante, puis on la transfère
15 dans une colonne contenant 20 g de "Dowex 50X8". On élue la colonne avec CH_3OH à 50 %, puis avec NH_4OH à 3 %. On réunit les premières fractions d'ammoniaque contenant le produit désiré et on les lyophilise pour obtenir 85 mg de produit sous forme de poudre blanche duveteuse à point
20 de fusion de 97 à 101°C.

EXEMPLE 2

A. 2-(N-carbobenzyloxy-L-valyl)-L-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylate de méthyle

A une suspension de 4,4 g (19,3 mmol) de chlorhydrate
25 de L-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylate de méthyle dans 50 ml d'acétonitrile sec, on ajoute 5,2 g (20,7 mmol) de N-carbobenzyloxy-L-valine, 2,7 g (20,0 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole et 2,1 g (20,7 mmol) de triéthylamine. On agite le mélange obtenu à la température
30 ambiante et on ajoute lentement une solution de 4,5 g (21,8 mmol) de dicyclohexylcarbodiimide dans 10 ml d'acétonitrile sec. On agite le mélange une nuit à la température ambiante, puis on filtre et on traite comme indiqué à l'Exemple 1A. La concentration finale donne
35 8,3 g (101 %) d'une huile épaisse.



B. Acide 2-(N-carbobenzyloxy-L-valyl)-L-1,2,3,4-tétrahydro-
isoquinoléine-3-carboxylique

On traite 4,5 g (106 mmol) d'ester de méthyle brut
préparé comme ci-dessus par 10 ml de NaOH à 10 % et
5 suffisamment de méthanol (35 à 40 ml) pour donner une
solution homogène. On agite cette solution à la température
ambiante pendant 23 h, puis on la dilue avec 100 ml d'eau
et on l'extrait par deux portions de 25 ml d'éther. On
acidifie alors la fraction aqueuse et on l'extrait par
10 4 portions de 10 ml de chlorure de méthylène. On sèche
les extraits sur $MgSO_4$ et on les concentre pour obtenir
3,8 g (9,3 mmol, 87 %) d'acide carboxylique homogène.

EXEMPLE 3


15 A. Acide 2-(N-carbobenzyloxy-L-isoleucyl)-L-1,2,3,4-tétra-
hydroisoquinoléine-3-carboxylique

De la façon décrite à l'Exemple 2A, on traite 4,5 g
(19,8 mmol) de chlorhydrate de L-1,2,3,4-tétrahydroisoquino-
léine-3-carboxylate de méthyle, 5,3 g (20,0 mmol) de
N-carbobenzyloxy-L-isoleucine, 2,7 g (20,0 mmol) de
20 1-hydroxybenzotriazole et 2,1 g (20,7 mmol) de triéthyl-
amine par 4,4 g (21,3 mmol) de dicyclohexylcarbodiimide,
puis on traite pour obtenir 7,8 g (90 %) d'ester de méthyle
brut. On le dissout dans 30 ml de méthanol et on traite
par 10 ml de NaOH à 10 %. On agite la solution une nuit
25 à la température ambiante, puis on traite comme décrit
plus haut pour obtenir 1,8 g (globalement 21,4 %) de l'acide
désiré sous forme d'une huile jaune.

EXEMPLE 4

30 Acide 2-[N-(1-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-L-alanyl]-iso-
quinaldique

On hydrogène au moyen de palladium sur charbon une
solution de 2-(N-carbobenzoxyl-L-alanyl)-isoquinaldiate de
benzyle dans l'éthanol. On filtre la solution et on la
traite par le 2-oxo-4-phénylbutyrate d'éthyle, par un
35 alcali et par le cyano-hydruroborate de sodium comme dans



1'Exemple 1D. On purifie le produit par chromatographie et lyophilisation.

EXEMPLE 5

Acide 2-N-(1-carboxyéthyl)-L-alanyl-isoquinaldique

- 5 On hydrogène au moyen de palladium sur charbon une solution de 2-(N-carbobenzoyloxy-L-alanyl)-isoquinaldate de benzyle et d'acide pyruvique. On concentre la solution filtrée et on la purifie comme dans l'Exemple 1D.

EXEMPLE 6

- 10 A. 1-(N-carbobenzoyloxy-L-alanyl)-2-benzoyloxycarbonylindoline

On traite par la N,N'-dicyclohexylcarbodiimide une solution de N-carbobenzoyloxy-L-alanine et de 2-benzoyloxycarbonylindoline dans le chlorure de méthylène. On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice.

- 15 B. 1-[N-(1-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-L-alanyl]-2-carboxyindoline

- On hydrogène au moyen de palladium sur charbon une solution de 1-(N-carbobenzoyloxy-L-alanyl)-2-benzoyloxycarbonyl-indoline dans l'éthanol. A la solution filtrée, on ajoute du 2-oxo-4-phénylbutyrate d'éthyle, un alcali et du cyano-hydruroborate de sodium comme dans l'Exemple 1D. On purifie le produit par chromatographie et lyophilisation.

EXEMPLE 7

1-[N-(1-carboxyéthyl)-L-alanyl]-2-carboxyindoline

- 25 On hydrogène au moyen de palladium sur charbon une solution de 1-(N-carbobenzoyloxy-L-alanyl)-2-benzoyloxycarbonylindoline dans l'éthanol. A la solution filtrée, on ajoute du pyruvate d'éthyle, un alcali et du cyano-hydruroborate de sodium. On purifie le produit par chromatographie et lyophilisation.

EXEMPLE 8

1-benzoyloxycarbonyl-2-(N-carbobenzoyloxy-L-alanine)-5H-1,2,3,4-tétrahydro-2-benzazépine

- 35 On traite par la N,N'-dicyclohexylcarbodiimide une solution de N-carbobenzoyloxy-L-alanine et de 1-benzoyloxy-



carbonyl-5H-1,2,3,4-tétrahydro-2-benzazépine dans le chlorure de méthylène, comme dans l'Exemple 3A. On purifie le produit final par chromatographie sur gel de silice.

EXEMPLE 9

5 1-carboxy-2-N-(1-carboxy-3-phénylpropyl)-L-alanyl-5H-1,2,3,4-tétrahydro-2-benzazépine

On hydrogène au moyen de palladium sur charbon une solution de 1-benzyloxycarbonyl-2-(N-carbobenzyloxy-L-alanyl)-5H-1,2,3,4-tétrahydro-2-benzazépine. On traite 10 la solution filtrée par un alcali, par le cyano-hydruroborate de sodium et par l'acide 2-oxo-4-phénylbutyrique, comme dans l'Exemple 1D. On purifie le produit par chromatographie.

EXEMPLE 10

15 1-carboxy-2-[N-(1-carboxy-3-méthylbutyl)-L-alanyl]-5H-1,2,3,4-tétrahydro-2-benzazépine

On hydrogène au moyen de palladium sur charbon une solution de 1-benzyloxycarbonyl-2-(N-carbobenzyloxy-alanyl)-5H-1,2,3,4-tétrahydro-2-benzazépine. On traite la solution filtrée par l'acide 2-oxo-4-méthylpentanoïque, le cyano- 20 hydruroborate de sodium et un alcali comme dans l'Exemple 1D. La chromatographie et la lyophilisation donnent le produit pur.

EXEMPLE 11

25 Acide 2-[N-(1-carbéthoxy-3-phénylpropyl)-L-alanyl]-6,7-méthylènedioxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique

Par le procédé de l'Exemple 1A, on copule le 6,7-méthylènedioxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylate de méthyle avec la carbobenzyloxy-L-analine en utilisant la dicyclohexylcarbodiimide dans l'acétonitrile. On hydrolyse 30 alors le produit neutre brut avec deux équivalents de NaOH dans CH_3OH à 80 % pour obtenir l'acide carboxylique désiré.

On déprotège le carbobenzyloxy-dipeptide ci-dessus selon le procédé de l'Exemple 1C, à une température initiale 35 de réaction de 0°C. On ajoute 0,675 g (1,81 mmol) de ce



- dipeptide à une solution de 1,47 g (7,13 mmol) de 2-oxo-4-phénylbutyrate d'éthyle dans 25 ml d'éthanol. On ajuste le pH à 6,80 au moyen de NaOH éthanolique et on ajoute 0,35 g (5,57 mmol) de cyano-hydruroborate de sodium. Après
- 5 avoir agité pendant 24 heures à la température ambiante, on ajoute à nouveau 0,70 g d'ester et 0,2 g de NaBH_3CN et on continue d'agiter 48 heures de plus. On transfère le mélange sur une colonne de "Dowex 50X8" et on élue la colonne par $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ à 50 %, NH_4OH à 1 % et NH_4OH à 3 % .
- 10 On réunit les fractions contenant le produit désiré et on les lyophilise pour obtenir 0,347 g du mélange diastéréomère.

EXEMPLE 12

Acide 2-(N-[1-carbéthoxy-1-(2-indanyl)-méthyl]-L-alanyl)-6-chloro-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique

- 15 De façon similaire, on prépare le dipeptide approprié en partant du 6-chloro-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylate de méthyle et de la carbobenzyloxy-L-alanine par copulation au moyen de dicyclohexylcarbodiimide, puis par saponification et coupure au moyen de $\text{HBr}/\text{CH}_3\text{COOH}$.
- 20 On alkyle de la façon décrite plus haut 0,427 g (1,17 mmol) du dipeptide avec 1,5 g (6,87 mmol) d' α -oxindane-2-acétate d'éthyle et 0,32 g (5,09 mmol) de NaBH_3CN à pH 6,75. Au bout de 24 heures, on ajoute une deuxième portion de 0,85 g du cétoester et 0,2 g de
- 25 NaBH_3CN . On agite alors pendant 40 heures. La chromatographie d'échange d'ions donne alors 0,183 g du produit désiré.

EXEMPLE 13

Acide 2-(N-[1-carbéthoxy-3-(2-pyridyl)-propyl]-L-valyl)-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique

- 30 On prépare le dipeptide initial comme indiqué ci-dessus, en partant du 6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylate de méthyle et de la carbobenzyloxy-L-valine. La copulation par la dicyclohexylcarbodiimide à l'aide d'hydroxybenzotriazole, suivie d'une saponification et
- 35 d'un déblocage comme ci-dessus, donne le sel de dipeptide.

b

L'alkylation réductrice par le 2-oxo-4-(2-pyridyl)-butyrate d'éthyle en présence de cyano-hydruroborate de sodium dans des conditions normales donne le monoester brut. On le purifie par chromatographie à échange d'ions et lyophilisation comme précédemment, pour obtenir un mélange de diastéréomères du produit désiré.

EXEMPLE 14

10 Acide 2-(N-[1-carbéthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-propyl]-L-isoleucyl)-6,7-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique

On prépare le dipeptide initial en partant de la carbobenzyloxy-L-isoleucine et du 6,7-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylate de méthyle en utilisant l'hydroxybenzotriazole et la dicyclohexylcarbodiimide comme décrit précédemment. La saponification et la déprotection comme précédemment donnent alors le bromhydrate de dipeptide.

Le traitement par le 2-oxo-4-(4-méthoxyphényl)-butyrate d'éthyle et le cyano-hydruroborate de sodium dans les conditions normales ci-dessus donne le produit d'alkylation réductrice. On le purifie comme précédemment pour obtenir le composé du titre sous forme de mélange diastéréoisomère.

EXEMPLE 15

25 Acide 2-(N-[1-carbéthoxy-3-(4-chlorophényl)-L-alanyl]-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-5H-benz[c]azépine-3-carboxylique

En acylant le 1,2,3,4-tétrahydro-5H-benz[c]azépine-3-carboxylate de méthyle par la carbobenzyloxy-L-alanine, avec la dicyclohexylcarbodiimide comme réactif de copulation comme dans l'Exemple 1A, on obtient le dipeptide protégé. La saponification et le déblocage donnent alors le dipeptide libre comme indiqué plus haut.

L'alkylation sur N avec le 2-oxo-4-(4-chlorophényl)-butyrate d'éthyle et le cyano-hydruroborate de sodium comme dans l'Exemple 12 donne un mélange contenant le produit désiré. On l'isole par chromatographie d'échange

E

d'ions et lyophilisation, comme indiqué plus haut.

EXEMPLE 16

Acide 2-(N-[1-carbéthoxy-3-(4-pyridyl)-propyl]-L-alanyl)-1,2,3,4-tétrahydro-5H-benz [c]azépine-3-carboxylique

- 5 On prépare le dipeptide initial en partant de la carbobenzyloxy-L-alanine et du 1,2,3,4-tétrahydro-5H-benz [c]azépine-3-carboxylate de méthyle selon le procédé général de l'Exemple 1. L'alkylation réductrice, comme décrit plus haut, au moyen du 2-oxo-4-(4-pyridyl)-butyrate
- 10 d'éthyle et du cyanohydruroborate de sodium, donne le peptide brut alkylé sur N. La purification par chromatographie d'échange d'ions et lyophilisation donne à l'état pur le composé du titre sous forme de mélange de diastéréoisomères.

EXEMPLE 17

Acide 2-(N-[1-carbéthoxy-3-(3-trifluorométhylphényl)-propyl]-L-valyl)-7,8-méthylènedioxy-1,2,3,4-tétrahydro-5H-benz [c]azépine-3-carboxylique

- 20 En acylant le 7,8-méthylènedioxy-1,2,3,4-tétrahydro-5H-benz [c]azépine-3-carboxylate de méthyle par la carbobenzyloxy-L-valine, à l'aide d'hydroxybenzotriazole et de dicyclohexylcarbodiimide selon l'Exemple 2A, on obtient le dipeptide protégé. On le saponifie ensuite et on le traite par HBr/acide acétique pour obtenir le peptide désiré.

- 25 En traitant le dipeptide par le 2-oxo-4-(3-trifluorométhylphényl)-butyrate d'éthyle et le cyano-hydruroborate de sodium à pH 6,55 selon l'Exemple 12, on obtient le produit alkylé sur N. La chromatographie d'échange d'ions et la lyophilisation donnent le composé pur sous forme
- 30 de mélange de diastéréoisomères.

EXEMPLE 18

On effectue la synthèse stéréospécifique des composés de configuration S par le procédé suivant :

b

A. 2-[N-(1-carbéthoxy-3-phénylpropyl)-alanyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylate de benzyle

A une suspension de 2,60 g (9,31 mmol) de (S,S)-N-(1-carbéthoxy-3-phénylpropyl)-alanine dans 20 ml de tétrahydrofurane sec, on ajoute 1,51 g (9,3 mmol) de 1,1'-carbonyldiimidazole. Lorsqu'on obtient une solution limpide (5 à 10 mn), on refroidit le mélange à 0°C et on ajoute 3,12 g (7,44 mmol) de monotartrate de (S)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylate de benzyle. On continue d'agiter le mélange une nuit à la température ambiante, puis on le concentre sous vide et on le redissout dans l'éther. On lave la solution avec une solution saturée de NaHCO₃ et de l'eau et on la concentre pour obtenir 2,2 g (56 %) de l'amide désirée que l'on utilise sans autre purification.

CIMS : 529 (n=1), 234, 91

RMN : 7,3 ; 5,1 ; 3,15 ; 2,8 ; 1,2 à 1,5.

B. Chlorhydrate d'acide 2-[N-(1-carbéthoxy-3-phénylpropyl)-alanyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique

A une solution de 2,10 g (3,97 mmol) de (S,S,S)-2-[N-(1-carbéthoxy-3-phénylpropyl)-alanyl]-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylate de benzyle dans 20 ml d'éthanol, on ajoute 0,2 g de catalyseur au palladium à 10 % sur charbon. On agite le mélange sous environ 2,03 bar d'hydrogène jusqu'à ce que l'absorption cesse. On filtre le mélange et on le concentre sous vide, puis on le partage entre l'éther et HCl 2N. On lyophilise la solution aqueuse et on lave à l'éther la poudre obtenue pour obtenir 0,70 g (37 %) de produit, point de fusion 101 à 105°C.

$[\alpha]_D -10,9^\circ$ (H₂O)

CIMS 421 (M+1-H₂O)

EIMS 421, 316, 270.

Calculé pour C₂₅H₃₁N₂O₅·HCl·H₂O : C 60,91 H 6,74 N 5,18
Trouvé : C 61,16 H 6,47 N 5,48

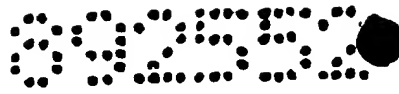
CIMS : spectrographie de masse à ionisation chimique
EIMS : spectrographie de masse à impasse électronique

✓

En suivant les procédés des exemples ci-dessus, on prépare en outre les composés suivants :

- acide 2-(N-(1-éthoxycarbonyl-3-méthylbutyl)-L-alanyl)-isoquinaldique,
- 5 acide 2-(N-(1-éthoxycarbonyl-4-méthylhexyl)-L-alanyl)-isoquinaldique,
- acide 2-(N-(1-éthoxycarbonyl-5-méthylhexyl)-L-alanyl)-isoquinaldique,
- acide 2-(N-(1,3-dicarboxypropyl)-L-alanyl)-isoquinaldique,
- 10 acide 2-(N-(1-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-L-alanyl)-6-hydroxy-isoquinaldique,
- acide 2-(N-(1-éthoxycarbonyl-5-méthylhexyl)-L-valyl)-isoquinaldique,
- acide 2-(N-(1,3-dicarboxypropyl)-L-alanyl)-6-méthoxy-iso-
- 15 quinaldique,
- acide 2-(N-(1-éthoxycarbonylhexyl-L-valyl)-8-méthyl-isoquinaldique, .
- acide 2-(N-(1-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-L-phényl-
- alanyl)-6-chloro-isoquinaldique,
- 20 acide 2-(N-(1-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-L-histidyl)-8-hydroxy-isoquinaldique,
- 1-(N-(1-éthoxycarbonyl-3-méthylbutyl)-L-alanyl)-2-carboxyindoline,
- 1-(N-(1-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-L-phénylalanyl)-2-
- 25 carboxy-indoline,
- 1-(N-(1-éthoxycarbonylhexyl)-L-alanyl)-2-carboxyindoline,
- 1-(N-(1-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-L-alanyl)-2-carboxy-5,6-diméthylindoline,
- 1-(N-(1-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-L-valyl)-2-carboxy-
- 30 indoline,
- 1-(N-(1,3-dicarboxypropyl)-L-alanyl)-2-carboxy-5,6-diméthylindoline,
- 1-(N-(1,3-dicarboxypropyl)-L-histidyl)-2-carboxy-4-chloroindoline,

✓



1-(N-(1-éthoxycarbonylhexyl)-L-valyl)-2-carboxy-4-méthoxy-indoline,

1-(N-(1-éthoxycarbonylheptyl)-L-phénylalanyl)-2-carboxy-6-méthyl-indoline,

5 1-(N-(1-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-L-valyl)-2-carboxy-3-hydroxyméthyl-5,6-diméthylindoline,

1-carboxy-2-(N-(1-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-L-valyl)-5H-1,2,3,4-tétrahydro-2-benzazépine,

10 1-carboxy-2-(N-(1-éthoxycarbonyl-3-méthylbutyl-L-histidyl)-5H-1,2,3,4-tétrahydro-2-benzazépine,

1-carboxy-2-(N-(1-éthoxycarbonyl-4-méthylpentyl)-L-phénylalanyl)-5H-1,2,3,4-tétrahydro-2-benzazépine,

1-carboxy-2-(N-(1,3-dicarboxypropyl)-L-alanyl)-7,8-diméthyl-5H-1,2,3,4-tétrahydro-2-benzazépine,

15 1-carboxy-2-(N-(1-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-isoleucyl)-6-chloro-1,2,3,4-tétrahydro-2-benzazépine,

1-carboxy-2-(N-(1-éthoxycarbonylhexyl)-L-valyl)-6-méthoxy-7-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-benzazépine,

20 1-carboxy-2-(N-(1-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl)-L-histidyl)-6-chloro-1,2,3,4-tétrahydro-2-benzazépine,

1-carboxy-2-(N-(1-carboxy-2-phénylthioéthyl)-L-alanyl)-7-méthyl-5H-1,2,3,4-tétrahydro-2-benzazépine,

1-carboxy-2-(N-(1-éthoxycarbonyl-3-p-chlorophénylpropyl)-L-valyl)-7,8-diméthyl-5H-1,2,3,4-tétrahydro-2-benzazépine,


25 1-carboxy-2-(N-(1-carboxy-2-(3-indolyl)éthyl)-L-valyl)-5H-1,2,3,4-tétrahydro-2-benzazépine,

acide 2-(N-1(1-carbéthoxy-3-(4-chlorophényl)propyl)-L-leucyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique,

30 acide 2-(N-1(1-carbéthoxy-3-(3-trifluorométhylphényl)propyl)-L-valyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique,

acide 2-(N-1(1-carbéthoxy-2-(3-méthoxyphényl)éthyl)-L-méthionyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique,

acide 2-(N-1(1-carbéthoxy-3-(4-pyridyl)propyl)-L-alanyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique,

- acide 2-(N-1(1-carbéthoxy-3-(4-méthoxyphényl)propyl)-L-lysyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique,
acide 2-(N-1(1-carbéthoxy-3-(3-pyridyl)propyl)-L-leucyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique,
5 acide 2-(N-1(1-carbéthoxy-2-(2-thiényl)éthyl)-L-arginyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique,
acide 2-(N-1(1-carbéthoxy-3-(méthylthio)propyl)-L-iso-leucyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique,
acide 2-(N-1(1-carbéthoxy-3-(3-thiényl)propyl)-L-valyl)-10 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique,
acide 2-(N-1(1-carbéthoxy-2-phényléthyl)-L-lysyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique,
acide 2-(N-1(1-carbéthoxy-2-(phénoxy)éthyl)-L-lysyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique,
15 acide 2-(N-1(1-carbéthoxy-3-(2-furyl)propyl)-L-valyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique,
acide 2-(N-1(1-carbéthoxy-3-(3,4-méthylènedioxy-phényl)-propyl)-L-alanyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique,
20 acide 2-(N-1(1-carbéthoxy-3-(3-chlorophényl)propyl)-L-phénylalanyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique,
acide 2-(N-1(1-carbéthoxy-3-(2-méthoxyphényl)propyl)-L-tyrosyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique,
acide 2-(N-1(1-carbéthoxy-2-(benzofuran-3-yl)éthyl)-L-leucyl)-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique,
25 acide 2-(N-1(1-carbéthoxy-3-(4-méthoxyphényl)propyl)-L-alanyl)-6-chloro-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique,
acide 2-(N-1(1-carbéthoxy-3-(phénoxy)propyl)-L-arginyl)-30 6,7-méthylènedioxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique,
acide 2-(N-1(1-carbéthoxy-2-(indol-3-yl)éthyl)-L-leucyl)-6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique,
acide 2-(N-1(1-carbéthoxy-3-(4-méthoxyphényl)propyl)-L-leucyl)-5H-1,2,3,4-tétrahydrobenz [c] azépine-3-carboxylique,
35
- 

acide 2-(N-1(1-carbéthoxy-3-(3-pyridyl)propyl)-L-méthionyl)-5H-1,2,3,4-tétrahydrobenz [c] azépine-3-carboxylique,

acide 2-(N-1(1-carbéthoxy-3-(méthylthio)propyl)-L-leucyl)-5H-1,2,3,4-tétrahydrobenz [c] azépine-3-carboxylique,

5 acide 2-(N-1(1-carbéthoxy-2-(4-imidazolyl)éthyl)-L-valyl)-7-méthoxy-5H-1,2,3,4-tétrahydrobenz [c] azépine-3-carboxylique,

acide 2-(N-1(1-carbéthoxy-3-(3-méthoxyphényl)propyl)-L-lysyl)-6,7-méthylènedioxy-5H-1,2,3,4-tétrahydrobenz [c] azépine-3-carboxylique,

10 acide 2-(N-1(1-carbéthoxy-3-(3-chlorophényl)propyl)-L-histidyl)-5H-1,2,3,4-tétrahydrobenz [c] azépine-3-carboxylique,

acide 2-(N-1(1-carbéthoxy-3-(3-thiényl)propyl)-L-arginyl)-7-méthoxy-5H-1,2,3,4-tétrahydrobenz [c] azépine-3-carboxylique,

15 acide 2-(N-1(1-carbéthoxy-2-phényléthyl)-L-tryosyl)-7-chloro-5H-1,2,3,4-tétrahydrobenz [c] azépine-3-carboxylique,

acide N-(1-carboxy-2-indanylméthyl)-alanyl-1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine-3-carboxylique.

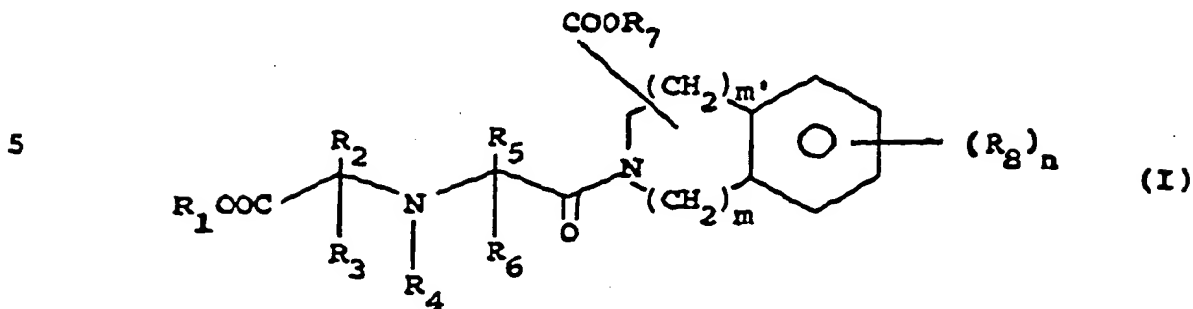
Les composés de l'invention ont démontré une puissante activité (de l'ordre de $I_{50} = 0,02$ à $0,20 \mu\text{mol}$) dans
20 l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (activité ACEI) lorsqu'on les essayait par la méthode décrite dans Science 196, 441-4 (1977). Les composés de l'invention ont aussi démontré une I_{50} d'environ 1 à 2 mg/kg per os dans l'inhibition de l'angiotensine I
25 injectée chez le rat. Par suite, ils se révèlent très utiles dans le traitement de l'hypertension.

Les composés peuvent être administrés par voie orale ou parentérale dans le traitement de l'hypertension et il rentre dans le jugement et l'habileté professionnels
30 du praticien de déterminer la quantité à administrer. Les formes de dosage appropriées comprennent des comprimés, gélules, élixirs et préparations injectables.

✓

REVENDEICATIONS

1.- Composé répondant à la formule :



10 dans laquelle :

R_1 et R_7 sont des atomes d'hydrogène ou des groupes alkyle inférieur ou phényl-alkyle inférieur,

R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et R_6 sont indépendamment des atomes d'hydrogène, des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, aryle, aryle-cycloalkyle condensés, aralkyle, cycloalkyle, hétérocycliques, ou des groupes alkyle inférieur, alcényle inférieur ou alcynyle inférieur portant comme substituant un groupe hydroxyle, alcoxyle, un halogène, un groupe amino, alkylamino, mercapto, ou alkylmarcepto, ou des groupes cycloalkyle, aryle ou hétérocyclique portant comme substituant un groupe alkyle, hydroxyle, alcoxyle, hydroxyalkyle, un halogène, un groupe mercapto, alkylmercapto, mercapto-alkyle, halogénoalkyle, amino, alkylamino, aminoalkyle, nitro, méthylènedioxy ou trifluorométhyle,

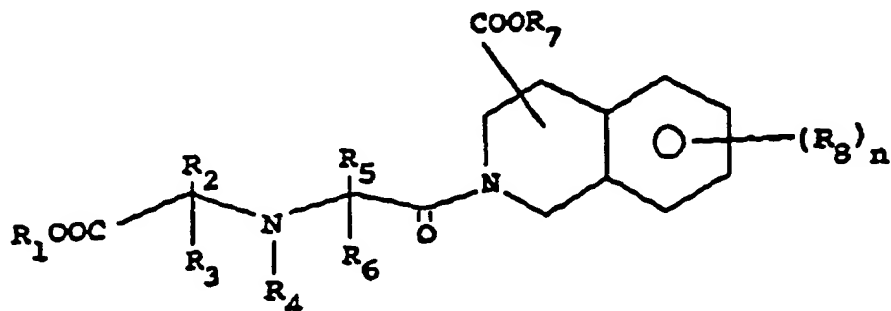
chaque R_8 est un groupe alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, hydroxyle, alcoxyle, mercapto, alkylmercapto, hydroxyalkyle, mercaptoalkyle, un halogène, un groupe halogénoalkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkyl-aminoalkyle, sulfonamide, méthylènedioxy ou trifluorométhyle,

m est un nombre entier de 0 à 2 inclus,

m' est un nombre entier de 1 à 3 inclus, sous cette réserve que lorsque m est 0, m' est 2 ou 3 et que lorsque m est autre que 0, m' est 1 ou 2,

d

5 2.- Composé répondant à la formule :



dans laquelle :

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8$ et n répondent à la définition donnée à la revendication 1, ainsi que leurs sels, spécialement les sels pharmaceutiquement acceptables formés avec un acide ou une base.

4.- Composé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé par le fait que R_7 est un atome d'hydrogène.

6.- Composé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que R_2 est un groupe phényl-alkyle inférieur.

8.- Composé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé par le fait que R_6 est un groupe méthyle.

9.- Composé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé par le fait que R_6 est un groupe isopropyle.

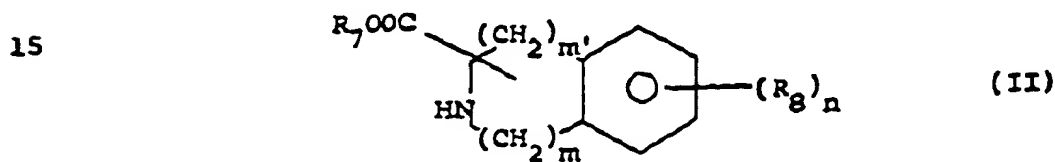
6

10.- Composé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé par le fait que R_6 est un groupe isobutyle.

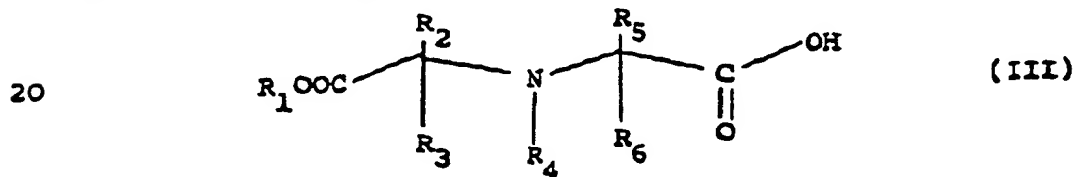
11.- Composé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé par le fait que R_2 est un groupe phénéthyle et R_6 un groupe méthyle.

12.- Composition pharmaceutique pour le traitement de l'hypertension, caractérisée par le fait qu'elle comprend une quantité efficace d'un composé selon l'une des revendications 1 à 11.

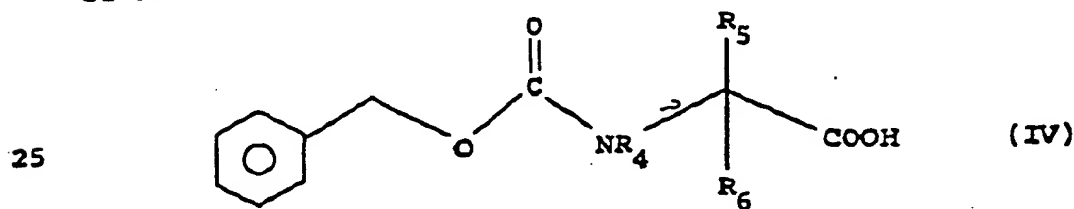
13.- Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé par le fait que l'on fait réagir, dans des conditions de formation d'amide, un composé de formule :



sur un dérivé acylant d'un acide de formule :

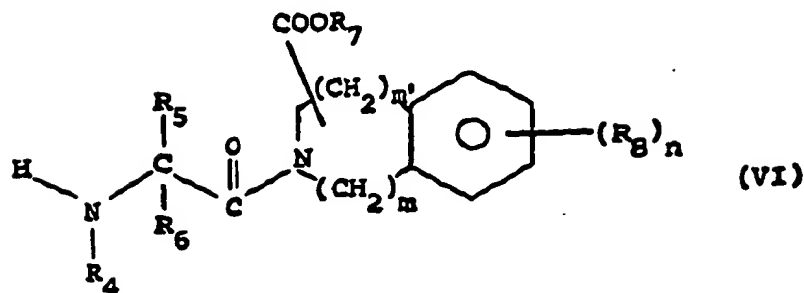


ou de formule:



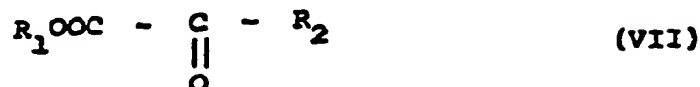
ou bien que l'on fait réagir un composé de formule :

✓



5

sur un α -cétoacide ou ester de formule :



10 et que l'on réduit l'imine obtenue, ou bien que l'on fait réagir un composé de formule (VI) sur un α -halogénoacide ou ester de formule :



15 et que, facultativement, par des réactions de substitution ou de conversion, on introduit divers substituants dans les produits et que, facultativement, on en forme des sels, spécialement des sels pharmaceutiquement acceptables avec un acide ou une base.

20 14.- Procédé selon la revendication 13, caractérisé par le fait que le substituant COOR_7 est rattaché à un carbone adjacent à l'azote du noyau.

15.- Procédé selon l'une des revendications 13 ou 14, caractérisé par le fait que R_7 est un atome d'hydrogène.

25 16.- Procédé selon l'une des revendications 13 à 15, caractérisé par le fait que R_1 est un groupe éthyle ou un atome d'hydrogène.

17.- Procédé selon l'une des revendications 13 à 16, caractérisé par le fait que R_2 est un groupe phényl-alkyle inférieur.

30

✓

18.- Procédé selon la revendication 17, caractérisé par le fait que R_2 est un groupe phénéthyle.

19.- Procédé selon l'une des revendications 13 à 18, caractérisé par le fait que R_6 est un groupe méthyle.

5 20.- Procédé selon l'une des revendications 13 à 18, caractérisé par le fait que R_6 est un groupe isopropyle.

21.- Procédé selon l'une des revendications 13 à 18, caractérisé par le fait que R_6 est un groupe isobutyle.

22.- Procédé selon l'une des revendications 13 à 17,
10 caractérisé par le fait que R_2 est un groupe phénéthyle et R_6 un groupe méthyle.

18 mars 1982.

USV Pharmaceutical Corporation

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)